

## Факторы гуморального иммунитета при аутоиммунном тиреоидите в разных этнических группах

*Аппельганс Т.В., Маклакова Т.П., Шимотюк Е.М., Недорезова А.С.*

## Humoral immunity factors at autoimmune thyroiditis in different ethnic groups

*Appelgans T.V., Maklakova T.P., Shimotyuk Ye.M., Nedorezova A.S.*

ГОУ ДПО «Институт усовершенствования врачей», г. Новокузнецк

© Аппельганс Т.В., Маклакова Т.П., Шимотюк Е.М., Недорезова А.С.

Исследованы показатели гуморального иммунитета у здоровых представителей алтайской и славянской популяций, а также в двух группах пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Выявлено более высокое значение средних уровней IgG у здоровых алтайцев. Определена сопряженность синтеза различных основных иммуноглобулинов, более выраженная в славянской популяции. В группах с АИТ, независимо от этнической принадлежности, прослежено регуляторное влияние на уровни органоспецифических антител к ткани щитовидной железы интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , а также белков, ассоциированных с беременностью (PAG), и  $\alpha_2$ -макроглобулинов ( $\alpha_2$ -МГ).

**Ключевые слова:** Горный Алтай, аутоиммунный тиреоидит, иммуноглобулины.

Humoral immunity indices at healthy representatives of Altaic and Slavic populations have been investigated as well as in two groups of patients with autoimmune thyroiditis (AIT). It has been revealed a higher value of IgG middle levels at healthy Altaics. Conjugation of different basic immunoglobulin synthesis has been defined, more expressed in Slavic population. In groups with AIT, independently on the ethnic group, it has been found a regulatory impact of interleukins IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$  as well as of proteins associated with the pregnancy (PAG) and  $\alpha_2$ -macroglobulins ( $\alpha_2$ -MG) on the levels of organ-specific antibodies to the thyroid gland tissue.

**Key words:** Mountain Altai, autoimmune thyroiditis, immunoglobulins.

УДК 616.441–002:612.017.1

### Введение

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – классическое органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, являющееся наиболее частой причиной гипотиреоза. Как большинство болезней этой группы, АИТ является мультифакториальной патологией, при которой определенная наследственная предрасположенность реализуется на фоне действия факторов окружающей среды [6, 7]. Поскольку особенности иммунного реагирования тесно связаны с наследственными механизмами, что имеет место и при АИТ, то правомочно предположить генетически обусловленные различия иммунного ответа у представителей разных этнических групп.

Цель настоящего исследования – оценить клинико-патогенетическое значение провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, макроглобулинов и иммуноглобулинов при АИТ в славянской популяции и у коренных жи-

телей Республики Горный Алтай, которые относятся к тюркскому этносу.

### Материал и методы

В исследование были включены 18 коренных жителей с АИТ, проживающих в поселках Шашикман и Кулада Республики Алтай в условиях горноалтайского низкогорья, и 22 пациента с АИТ славянских национальностей из г. Новокузнецка, расположенного в предгорье Кузнецкого Алатау (опытные группы). Средний возраст обследованных больных АИТ из г. Новокузнецка составил 41,9 года, 82% обследованных составляли женщины. Средний возраст обследованных коренных жителей тюркской этнической группы составил 42,1 года, 89% в этой группе – женщины. В контрольные группы вошли 65 практически здоровых жителей г. Новокузнецка славянских национальностей и 12 коренных жителей низкогорья Горного Алтая. Контрольные группы были сопоставимыми по полу и возрасту с опытными,

значимых различий между изученными иммунологическими параметрами у мужчин и женщин ранее выявлено не было [1]. Всем обследованным были определены иммуноглобулины основных классов (IgG, IgA, IgM) классическим методом радиальной иммунодиффузии, антитела к тиреоглобулину (АТ<sub>тир</sub>) и тиреопероксидазе (АТ<sub>пер</sub>), исследованы концентрации гормонов ТТГ, ТЗ и Т4 иммуноферментным методом (ИФА). Определены белки из семейства макроглобулинов –  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ) – и белок, ассоциированный с беременностью (PAG), методом ракетного иммуноэлектрофореза и интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$  ИФА-методами. Всем обследованным проводился рутинный общеклинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Выборочные параметры, приводимые в работе, имеют следующие обозначения: *M* – среднее, *m* – ошибка среднего, *n* – объем анализируемой выборки, *p* – достигнутый уровень значимости. Достоверность отличий между опытными и контрольными группами оценивалась по критерию Стьюдента. Корреляционный анализ внутри групп проводился с расчетом коэффициента корреляции Пирсона *r*. Критическое значение уровня значимости *p* принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, проверка гомогенности (однородности) дисперсии – с использованием критерия Левена. Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ InStat и BioStat [3, 4].

## Результаты и обсуждение

Средние значения гормонов в группах с АИТ были выше значений контрольной группы и составляли у славян: ТТГ – (4,7 ± 0,9) мЕд/л, ТЗ – (2,3 ± 0,5) нмоль/л; у алтайцев: ТТГ – (8,7 ± 1,0) мЕд/л, ТЗ – (2,4 ± 0,2) нмоль/л. Средние концентрации тироксина соответствовали нормальным значениям в обеих группах. Таким образом, гормональный фон указывает на несомненное наличие гипотиреоза у пациентов с АИТ. Следует отметить большую выраженность тиреоидной гипофункции у алтайцев, различия по уровню ТТГ достоверны (*p* < 0,01). Средние уровни общих иммуноглобулинов в изученных группах представлены в таблице.

Показатели общих иммуноглобулинов в изученных популяциях (*M* ± *m*)

| Показатель | Новокузнецк             |   | Алтай, низкоегорье      |   |
|------------|-------------------------|---|-------------------------|---|
|            | АИТ<br>( <i>n</i> = 18) | Контроль-<br>ная группа<br>( <i>n</i> = 65) | АИТ<br>( <i>n</i> = 22) | Контрольная<br>группа<br>( <i>n</i> = 12) |
| IgG, г/л   | 14,8 ± 1,1              | 12,4 ± 0,9*                                 | 16,6 ± 1,1              | 16,7 ± 0,9*                               |
| IgA, г/л   | 3,1 ± 0,3***            | 2,6 ± 0,2                                   | 2,2 ± 0,2***            | 2,9 ± 0,4                                 |
| IgM, г/л   | 2,2 ± 0,2**             | 1,4 ± 0,2**                                 | 1,9 ± 0,2               | 1,8 ± 0,1                                 |

\* Достоверность по критерию Стьюдента между славянами и алтайцами в контрольной группе.

\*\* Между АИТ и в соответствующей контрольной группе.

\*\*\* Между группами с АИТ.

Установлено увеличение IgG в контрольной группе алтайцев по сравнению с контрольной группой славян. При АИТ у славян увеличена концентрация IgM. У алтайцев с АИТ также имеет место тенденция к увеличению IgM. При сравнении средних концентраций IgA в группах с АИТ обнаружено достоверное увеличение данных значений у жителей г. Новокузнецка славянских национальностей. Следует подчеркнуть увеличение уровня IgA в группе славян с АИТ по сравнению с контролем, тогда как показатели IgA в группе алтайцев с АИТ ниже, чем в контрольной группе алтайцев. У алтайцев при АИТ достоверно увеличено общее количество лейкоцитов до (6,4 ± 0,39) · 10<sup>9</sup>/л против (5,6 ± 0,19) · 10<sup>9</sup>/л у славян; процентное содержание лимфоцитов имело тенденцию к повышению: в группе алтайцев лимфоцитов было (34,7 ± 2,2)%, тогда как у славян с АИТ – (31,3 ± 1,2)%. В славянской популяции с АИТ корреляция между содержанием IgG и IgM *r* = 0,55; между IgG и IgA *r* = 0,78 и между IgA и IgM *r* = 0,69, *p* < 0,001. В тюркском этносе (у алтайцев) с АИТ также выявлены достаточно высокие корреляции между IgG и IgM *r* = 0,49 и между IgG и IgA *r* = 0,54 (*p* < 0,02), но отсутствовала достоверная корреляция между IgG и IgM.

Для оценки связи провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов и макроглобулинов при АИТ и концентрации органоспецифических и тканевых АТ к щитовидной железе был проведен корреляционный и регрессионный анализ. В славянском этносе установлены значимые корреляции между IL-1 $\beta$  и АТ<sub>пер</sub>, а также между IL-1 $\beta$  и АТ<sub>тир</sub> *r* = 0,43, *p* < 0,03; тогда как связь между IFN- $\gamma$  и АТ<sub>тир</sub> была тесной, но имела обратную зависимость *r* = –0,36, *p* < 0,05. Также установлена достаточно значимая связь между провоспалительными интерлейкинами IL-1 $\beta$  и IL-2 *r* = 0,30, *p* < 0,04. В тюркском этносе выявлена тенденция к взаимосвязи значений АТ<sub>тир</sub> и концентрации PAG: *r* = 0,42, *p* > 0,05;

тогда как выработка АТ<sub>тир</sub> и концентрация  $\alpha_2$ -МГ имела обратную недостоверную корреляцию  $r = -0,39, p > 0,05$ .

В каждом этносе генотип складывался веками как приспособительная реакция на многообразные внешние воздействия. Имеются данные о влиянии интерлейкинов и макроглобулинов на иммунный ответ организма при любом физиологическом или патологическом воздействии [1, 5, 7]. Распределение макроглобулинов в организме неодинаково – большая часть их сосредоточена в плазме крови, синтез  $\alpha_2$ -МГ идет практически повсеместно, индукция реализуется через интерлейкин-6, который, образуя комплексы с макроглобулинами, через липопротеиновые рецепторы достигает ядра клеток, где активирует гены-промоторы макроглобулинов. В роли ингибиторов биосинтеза макроглобулинов выступают провоспалительные цитокины – IL-1 $\beta$ , IL-2 и другие. Для большей части перечисленных биологически активных веществ макроглобулины являются либо единственными, либо основными транспортерами [5]. Повышение синтеза IgG в контрольной группе алтайцев может свидетельствовать об этнической особенности данной популяции. Регуляторное действие IL-1 $\beta$  на синтез АТ подтверждает его провоспалительный эффект, тогда как IFN- $\gamma$  реализует противовоспалительные механизмы, что косвенно подтверждается его отрицательной связью с уровнем органоспецифических антител. Можно предполагать некоторое стимулирующее действие на выработку органоспецифических АТ РАГ, а тормозящее действие могут оказывать  $\alpha_2$ -МГ. Следовательно, как в алтайской, так и в славянской популяциях развитие АИТ,

несомненно, связано с интерлейкинами и макроглобулинами.

## Выводы

1. У здоровых представителей тюркского этноса (алтайцев) имеет место некоторое увеличение синтеза IgG по сравнению с представителями славянской популяции.
2. В группах больных аутоиммунным тиреоидитом выявлена значимая связь синтеза различных классов иммуноглобулинов, более выраженная в славянской популяции.
3. Прослежена взаимосвязь между интерлейкинами и количеством антител к ткани щитовидной железы: увеличение антител связано с IL-1 $\beta$  и снижение антител – с уровнем IFN- $\gamma$ .
4. У представителей тюркского этноса с признаками аутоиммунного тиреоидита выявлена некоторая взаимосвязь концентрации органоспецифических антител с уровнем белков семейства макроглобулинов ( $\alpha_2$ -МГ и РАГ).

## Литература

1. *Аппельганс Т.В.* Иммуногематологические критерии дезадаптации организма человека при различной степени антропогенной нагрузки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1997.
2. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.Н., Кремская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002.
3. *Власов В.В.* Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001.
4. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
5. *Зорин Н.А. и др.* // Клиническая лабораторная диагностика. 1992. № 9—10. С. 13—15.
6. *Осокина И.В.* Эпидемиологические и иммуногенетические особенности йоддефицитных заболеваний и сахарного диабета у коренного и пришлого населения Средней Сибири: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
7. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. М.: РКИ Северопресс, 2002.

Поступила в редакцию 15.07.2004 г.